

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :

2 887 251

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national :

05 06169

(51) Int Cl<sup>8</sup> : C 07 D 311/28 (2006.01), C 07 C 39/205, A 61 K 8/49,  
A 61 Q 19/00

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 17.06.05.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 22.12.06 Bulletin 06/51.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : RHODIA CHIMIE Société par actions  
simplifiée — FR et CHANEL PARFUMS BEAUTE — FR.

(72) Inventeur(s) : DESMURS JEAN ROGER, GELO  
PUJIC MIRJANA, SAINT JALMES LAURENT, KAS-  
SEM TAREK, DELAIRE SABINE et ADAO ADRIEN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

### (54) BIOPRECURSEUR A BASE DE POLYPHENOL.

(57) L'invention concerne un bioprécurseur cosmétique, thérapeutique, en particulier dermatologique, répondant à la structure :

[A-]<sub>n</sub> - PP - [B]<sub>m</sub>  
dans laquelle :

- PP représente un reste d'un polyphénol où chaque fonction hydroxyle est protégée par un groupement A ou un groupement B;

- A est une chaîne alkyle substituée ou non, saturée ou insaturée, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 4, qui est liée au polyphénol par :

- une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol; ou

- l'intermédiaire d'un espaceur A', dans lequel A est lié à A' par une fonction ester carboxylique, et A' est lié au polyphénol par une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol;

- n représente un entier supérieur ou égal à 1, notamment 1, 2, 3, 4 ou 5;

- B est un précurseur d'une molécule biologiquement active, qui est lié au polyphénol par :

- une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol; ou

- l'intermédiaire d'un espaceur B', dans lequel B est lié à

B' par une fonction ester carboxylique, et B' est lié au polyphénol par une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol;

- m représente un entier supérieur ou égal à 1, notamment 1 ou 2.

FR 2 887 251 - A1



L'invention est relative à des bioprécurseurs de molécules biologiquement actives à usage cosmétique ou thérapeutique. Elle vise notamment des bioprécurseurs de molécules à usage cosmétique ou dermatologique. Elle est aussi relative aux compositions contenant de tels précurseurs et aux méthodes de traitement associées.

L'offre de compositions cosmétiques et/ou dermatologiques est très étendue. Parmi les principes actifs les plus employés dans ces compositions, on peut citer les vitamines, comme les vitamines A, B, C, D, E et F employées pour leurs propriétés contre les surcharges pondérales, le vieillissement de la peau, son dessèchement, sa pigmentation, l'acné et certaines maladies de la peau telles que le psoriasis ou encore pour favoriser la cicatrisation ou la restructuration de la peau.

Les antioxydants sont largement utilisés dans les produits de soins. Les plus utilisés sont les tocophérols et tocotriénols qui représentent une famille homogène de produits constitués d'un reste hydroquinone substitué par un ou plusieurs groupes méthyles et d'une chaîne polyisoprénique plus ou moins saturée. Les plus utilisés sont l' $\alpha$ -tocophérol, le  $\beta$ -tocophérol, le  $\gamma$ -tocophérol, l' $\alpha$ -tocotriénol. Le dl- $\alpha$ -tocophérol, produit de synthèse, est la forme habituelle de la vitamine E dans les spécialités topiques.

Parmi les autres antioxydants couramment utilisés, on peut citer des polyphénols tels que le resvératrol, la quercétine, la lutéoline, les gallates, certaines huiles essentielles, le palmitate d'ascorbyle, les antioxydants phénoliques de synthèse tels que le butylhydroxytoluène (BHT) et le butylhydroxyanisole (BHA).

La grande réactivité chimique de ces antioxydants, en particulier au niveau de leurs groupements phénoliques, les rend sensibles à l'oxydation, ce qui pose des problèmes d'instabilité et de conservation des compositions tant sur le plan de l'activité antioxydante que de l'aspect des formulations, par exemple leur coloration ou encore leur odeur. Il est ainsi connu de protéger les groupements oxydants par des groupes protecteurs qui stabilisent la molécule active lors du stockage et qui sont susceptibles d'être hydrolysés au contact des enzymes de la peau. Bien que les connaissances à ce sujet soient encore limitées, on considère généralement que des

lipases, phosphatases, glucosidases, glucocérebrosidases et une sphingomyélinase sont présentes dans le *Stratum corneum* et que des estérases sont présentes dans le *Stratum granulosum* de l'épiderme (U.K. Jain et al., Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 1995, 22, Controlled Release Society, Inc., p 702-703).

5

Ainsi, EP-A-0 487 404 divulgue l'utilisation d'un dérivé glucosylé de l'acide ascorbique, dans des compositions dermatologiques. Ce dérivé est hydrolysé par les enzymes cutanées et libère l'acide ascorbique lorsque ces compositions sont appliquées sur la peau. Mais l'utilisation de tels dérivés ne permet pas une libération 10 rapide et en quantité suffisante d'acide ascorbique à la surface de la peau.

EP-A-0 710 478 divulgue un produit pour application topique contenant un précurseur d'un actif cosmétique ou dermatologique (e.g. vitamines telles que rétinol, acide ascorbique) et une lipase. Le précurseur est un ester comportant au moins une 15 fonction ester à chaîne linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, ayant de 2 à 25, de préférence de 12 à 18 atomes de carbone.

Dans US2004/0202624, les auteurs proposent des conjugués agissant à la fois comme antioxydants et comme agents protégeant des rayonnements UV. Un 20 flavonoïde sert de molécule de base sur laquelle il est greffé une ou plusieurs molécules possédant des propriétés d'absorption des rayonnements UV. Plus précisément, le flavonoïde porte des radicaux R<sup>1</sup> à R<sup>5</sup> qui sont choisis parmi -H, -OH et -OA, A désignant l'agent anti-UV. Ce document utilise les propriétés de protection contre les UVA des flavonoïdes pour proposer un conjugué ayant un spectre de 25 protection élargi contre les UVA/B. L'enseignement de ce document englobe de nombreuses possibilités, tant sur le nombre et la nature des molécules anti-UV à greffer, sur le greffage éventuel de radicaux variés favorisant la solubilité dans l'eau ou dans l'huile, que sur le mode d'action et d'administration des conjugués, entre des conjugués ayant une lipophilie suffisante pour pénétrer dans les couches profondes 30 de la peau, l'association à des agents de transport tels que des liposomes, et le transport systémique à partir d'une administration orale. Certains des groupes -OH restant libres sur le conjugué peuvent éventuellement être estérifiés avec un acide carboxylique choisi parmi les acides 2-éthylhexanecarboxylique, butyrique, valérique, hexanoïque, ascorbique et laurique pour favoriser la solubilité dans l'huile, le radical

ester pouvant être hydrolysé dans la cellule sous l'effet des estérases. En revanche, ce document ne s'intéresse pas au comportement de ses différents conjugués *in situ* vis-à-vis des enzymes de la peau. Enfin, les conjugués auraient une activité antioxydante liée au flavonoïde permettant de stabiliser les formulations les 5 contenant. Il est supposé que cette activité antioxydante est liée à la présence de groupes –OH libres.

Aucun de ces enseignements ne résout le problème de disposer d'un composé biologiquement actif stable au stockage, ayant néanmoins un effet antioxydant et/ou 10 un autre effet biologique à la surface de la peau et un effet antioxydant et/ou un autre effet biologique, e.g. cosmétique ou dermatologique, dans les couches inférieures, dans des conditions de durabilité et d'efficacité acceptables.

Une autre difficulté majeure, qui n'est pas résolue par l'enseignement antérieur, est 15 d'assurer en même temps une bonne pénétration tissulaire si l'on souhaite délivrer une ou plusieurs molécules actives, par exemple dans l'épiderme, le derme et/ou l'hypoderme, et un pouvoir anti-oxydant efficace dans les différentes couches de la peau, y compris en surface et dans le *Stratum corneum*, en particulier, et donc une activité antioxydante immédiate ou quasi-immédiate à l'application sur la peau.

20 Il serait par conséquent d'un intérêt majeur de pouvoir disposer de compositions qui soient stables au stockage et qui puissent, après application sur la peau, développer une activité durable ayant un volet anti-oxydant performant à différents niveaux de la peau, y compris en surface (effet protecteur dès l'application ou peu après 25 l'application) et dans le *Stratum corneum*, apte à pénétrer dans les couches inférieures. Il serait d'un plus grand intérêt d'y combiner une activité biologique d'une autre nature, par exemple au niveau du *Stratum corneum*, du *Stratum granulosum* et/ou des couches inférieures de la peau, à des fins de traitement thérapeutique, en particulier dermatologique, ou cosmétique.

30 L'invention a donc pour objectif de proposer des molécules et des compositions les comprenant, permettant de remplir ces objectifs.

Ces objectifs sont atteints par un bioprécursor répondant à la structure :



5 dans laquelle :

- PP représente un reste d'un polyphénol où chaque fonction hydroxyle est protégée par un groupement A ou un groupement B ;

- A est une chaîne alkyle substituée ou non, saturée ou insaturée, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 4, qui est liée au polyphénol par :

10 - une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ; ou

- l'intermédiaire d'un espaceur A', dans lequel A est lié à A' par une fonction ester carboxylique, et A' est lié au polyphénol par une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ;

- n représente un entier supérieur ou égal à 1, notamment 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

15 - B est un précurseur d'une molécule biologiquement active, qui est lié au polyphénol par :

- une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ; ou

- l'intermédiaire d'un espaceur B', dans lequel B est lié à B' par une fonction ester carboxylique, et B' est lié au polyphénol par une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ;

20 - m représente un entier supérieur ou égal à 1, notamment 1 ou 2.

Le bioprécursor est susceptible d'être biohydrolysé sous l'action d'enzyme(s) de la peau pour restituer les fonctions hydroxyles, libérer ledit polyphénol et ladite molécule biologiquement active.

Il apparaît de manière tout à fait surprenante que le bioprécursor de l'invention permet la libération contrôlée et progressive de composés biologiquement actifs et notamment dans les différentes couches de la peau. Ceci permet notamment

30 d'améliorer la biodisponibilité des composés biologiquement actifs qui sont véhiculés sous forme d'un composé bioprécursor. En effet, il apparaît que certaines fonctions hydroxyles de la molécule polyphénol peuvent être libérées alors même que le

bioprécursor se trouve dans les parties supérieures de la peau, telles que le *Stratum corneum*, notamment sous l'action des lipases. Ceci permet au polyphénol

de recouvrer son activité anti-oxydante. Le bioprécurseur peut ainsi présenter une activité antioxydante dès contact avec la peau et durant toute la traversée de l'épiderme, en particulier du *Stratum corneum*. Les autres fonctions hydroxyles de la molécule polyphénol peuvent aussi être libérées lorsque le bioprécurseur pénètre 5 ensuite dans le tissu vivant, au niveau des parties inférieures ou profondes de la peau, telles que le *Stratum granulosum*, notamment sous l'action des estérases. Ceci permet la libération complète du polyphénol et des molécules biologiquement actives B. Des considérations sur la physiologie de l'absorption cutanée sont mentionnées dans Agache et al. Encyclopédie Medico-Chirurgicale (Paris) 12-235-C- 10 30, 1995.

De manière avantageuse, les groupements protecteurs du polyphénol sont libérables uniquement lorsque le bioprécurseur de l'invention est placé dans des conditions où les molécules biologiquement actives doivent agir, ce qui permet d'exploiter leurs 15 propriétés de manière optimale. La libération progressive de composés biologiquement actifs du bioprécurseur permet en outre d'éviter des surconcentrations locales et des effets d'accumulations des molécules actives, qui peuvent provoquer des irritations de la peau.

20 Le bioprécurseur de l'invention présente notamment une très bonne pénétration cutanée.

On peut aussi utiliser le polyphénol comme vecteur transcutané destiné à libérer un principe actif pharmaceutique et le rendre biodisponible pour des applications autres 25 que dermatologiques. En particulier, le principe actif pharmaceutique libéré est destiné à être ensuite véhiculé par le sang.

Le bioprécurseur de l'invention présente en outre l'avantage d'être parfaitement stable dans une formulation cosmétique, dermatologique ou autrement 30 thérapeutique, et de ne présenter aucun problème de compatibilité avec les excipients et/ou adjuvants généralement utilisés dans lesdites formulations.

Les groupes protecteurs A stabilisent le bioprécurseur lors de son stockage mais sont facilement hydrolysés par les enzymes de la peau et l'hydrolyse commence peu

après contact avec celle-ci, ce qui permet au bioprécurseur de développer rapidement les propriétés antioxydantes du polyphénol et les propriétés biologiquement actives de la molécule B. Les groupements A permettent de plus de moduler la cinétique de biohydrolyse du bioprécurseur et donc de libération des 5 composés actifs.

A est avantageusement issu d'un acide carboxylique linéaire, ramifié ou cyclique, par exemple choisi parmi l'acide éthanoïque, l'acide propanoïque, l'acide butanoïque linéaire ou ramifié, l'acide caproïque et l'acide laurique.

10

Par molécule biologiquement active, on entend des molécules d'origine naturelle, artificielle, synthétique ou issue des biotechnologies, ayant une efficacité biologique. Ainsi, dans le domaine de la cosmétique, la molécule biologiquement active a une efficacité sur la peau via des cibles biologiques en vue d'apporter des effets 15 bénéfiques à la peau, par exemple pour lutter contre le dessèchement, le vieillissement ou la pigmentation de la peau, ou pour favoriser la restructuration de la peau ou son renouvellement cellulaire.

Par précurseur B, on entend un radical susceptible d'être libéré, par hydrolyse 20 enzymatique, sous la forme d'une molécule biologiquement active.

Lorsque l'invention vise une application thérapeutique dermatologique ou autre, la molécule biologiquement active est un principe actif pharmaceutique, et le précurseur B est choisi en conséquence.

25

La molécule biologiquement active peut être choisie parmi : une molécule antioxydante, un agent photoprotecteur, tel qu'une molécule anti-UV, une molécule hydratante, une molécule rafraîchissante ou chauffante, un agent blanchissant, une molécule amincissante, un activateur de bronzage, une molécule aromatisante ou 30 une molécule parfumante, etc. Suivant des modalités préférées de l'invention, la molécule biologique est choisie parmi : polyphénol, acide lipoïque, vitamines A, B, D, E, F, acides organiques insaturés ou polyinsaturés, acides rétinoïques, hydroxyacides, polyols.

Sans vouloir être exhaustif, mais afin de faire un tour d'horizon plus complet des fonctions biologiques qui peuvent bénéficier de l'invention, notamment en cosmétique et dermatologie et des molécules qui peuvent y être rattachées, on peut citer :

5 - Agents astringents, tel que les tannins.

10 - Agents hydratants, notamment agents contrôlant la perspiration cutanée tels que les saccharides (glucose, sorbitol, acide hyaluronique), mais aussi le glycérol et les acides  $\alpha$ -hydroxylés, les céramides d'origine végétale, hydratantes par leur partie polaire, les hydroxy-acides, en particulier l'acide lactique ; agents de stimulation de la différentiation épidermique ; agents favorisant la synthèse des lipides.

15 - Agents antioxydants, anti-radicaux libres, anti-lipoperoxydant et/ou anti-rides : les inhibiteurs de radicaux libres sont essentiels pour la prévention et le traitement de la dégradation des lipides, des protéines et de l'ADN sous l'action des radicaux ainsi que des autres dommages pour les biomolécules de la surface cutanée, dommages conduisant à la formation des rides. Exemples non limitatifs : tocophérols (vitamine E, tocol,  $\alpha$ -tocophérol,  $\gamma$ -tocophérol,  $\delta$ -tocophérol), caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine), diterpénoïdes et triterpénoïdes (e.g. carnosol, oléeuropéine), flavonoïdes (e.g. lutéoline, epigallocatéchine gallate, ), acide ascorbique, stilbénoïdes (e.g. resvératrol), tannins, acides phénoliques (e.g. acide chlorogénique, acide salicylique), rétinoides (e.g. vitamine A, rétinol, rétinyl palmitate), acide lipoïque, hydroxycoumarines (e. g. ammorésorcinol, aesculétine), aurones (e.g. auréusine), chalcones, hydroxyaminoacides (e.g. tryptophane, tyrosine, hydroxytyrosine), alkylphénols (e. g. cardol),

20

25

30 - Agents restructurants ou biostimulants (conduisant à un effet anti-rides, anti-vieillissement) : agents stimulant la synthèse des éléments de la matrice extracellulaire (MEC), plus précisément inhibant les enzymes dégradant le collagène (e.g. collagénases) et stimulant les glucosaminoglycanes qui augmentent la teneur en collagène et donc augmentent l'élasticité de la peau (exemples : vitamine C, vitamine A, peptides) ; agents de protection de la MEC, action anti-métalloprotéinase de matrice MMP (activité et synthèse) et/ou stimulateur de l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase TIMP (exemple : lutéoline, vitamine A).

- Agents Amincissants : par exemple caféine.
- Agents de stimulation de la microcirculation et/ou vasculoprotecteur, tel que les facteurs vitaminiques P ; exemples : flavonoïdes, tels que rutine, rutoside.
- Activateurs de bronzage, tels que extraits de plantes et les peptides responsables de la stimulation de la mélanogénèse ; exemple de peptide : acétyl-hexapeptide-1.
- Agents blanchissants et/ou anti-tâches : agissent en diminuant la mélanogénèse ; exemple : resvératrol, vitamine C et ses dérivés.
- Agents auto-bronzants, notamment pigmentants de surface cutanée tels que la DHA (dihydroxyacétone).
- Agents inhibiteurs de la glycation, par exemple resvératrol, acide alpha-lipoïque.
- Agents immunostimulants, par exemple : bêta-glucane, lentinane, deepsane
- Agents photoprotecteurs, par exemple les méthoxycinnamates, par exemple l'octyl-méthoxycinnamate, l'octocrylène, les hydroxybenzophénones, les salicylates photoprotecteurs, tels que le salicylate de méthyle ou d'octyle.
- Agents anti-inflammatoires et/ou anti-irritants, par exemple resvératrol, THC, lutéoline.
- Agents parfumants, tels que vanilline, vanillate.
- Agents rafraîchissants, tels que menthol.
- Agents chauffants, tels que vanillylbutyléther.

On peut particulièrement choisir les molécules biologiquement actives B et le polyphénol afin d'obtenir des effets cosmétiques ou dermatologiques différents, combinés, conjugués ou synergiques.

5 Parmi les molécules thérapeutiques on peut citer les hormones stéroïdes produites dans le cortex par la glande adrénale (en anglais adrenal gland), comme par exemple cortisol et aldostérone. Ces deux hormones régulent le métabolisme du glucose et l'excrétion du sel. On peut aussi citer les agents anti-inflammatoires et anti-asthme, comme prednisolone et prednisone.

10 Lorsque le précurseur B comporte une ou plusieurs fonctions alcool OH, on peut notamment les protéger par un groupe protecteur hydrocarboné, qui peut être du même type que A, par l'intermédiaire d'une fonction ester carboxylique.

15 Les grandes familles de polyphénols utilisables sont les suivantes :

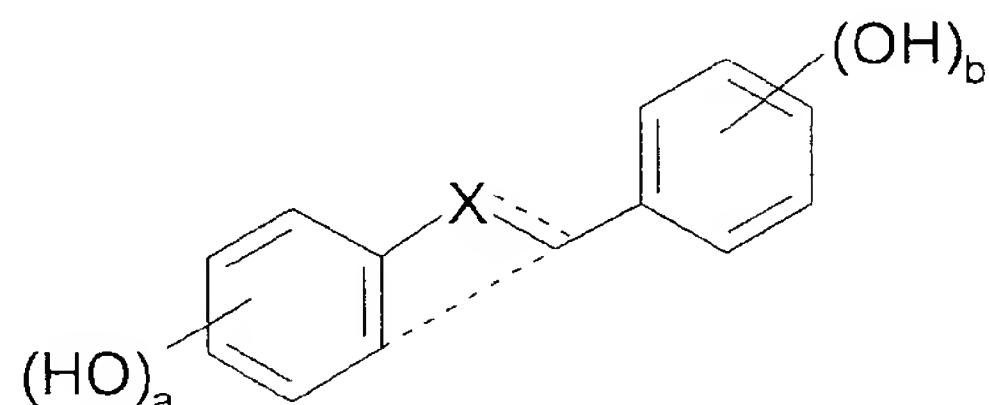
- Stilbénoïdes : par exemple resvératrol
- Flavonoïdes :
  - Les familles des flavonol, flavone, isoflavone, flavanone, anthocyanidines, flavanol, flavilium
  - Exemples : quercétine, lutéoline, catéchine, épigallocatéchine
- Tannins :
  - Tannins hydrolysables : polyesters des acides gallique et ellagique
  - Tannins condensés : proanthocyanidols.
  - Phlorotannins : e.g. fucofuroeckol
- Phénylpropanoïdes : e.g. acide caféique, curcumine.
- Diarylheptanoïdes : curcuminoïdes : par exemple tétrahydrocurcumin.
- Aurones (e.g. Aureuson)
- Alkylpolyphénols (e.g. Cardol)
- Dihydrochalcones
- Dihydroxycoumarines
- Polyhydroxyphénylaminoacides (e.g hydroxytyrosine) ou polyhydroxyphénylaminoalcools (e.g. adrénaline)
- Anthracénone (e.g. aloïne)

- Benzènediols, benzènetriols (e.g. pyrogallole)
- Polyphénols glycosylés : e.g. hespéridine, diosmine.

On entend au sens de l'invention, par polyphénol une molécule comprenant au moins un cycle aromatique de type benzène, comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, et au moins 2 fonctions alcool OH. Les cycles aromatiques peuvent comprendre aucune, une ou plusieurs fonctions alcool OH. Suivant une caractéristique de l'invention, le polyphénol est du type comportant au moins 2 noyaux phénols.

10

Ainsi, il peut par exemple répondre à la formule suivante :

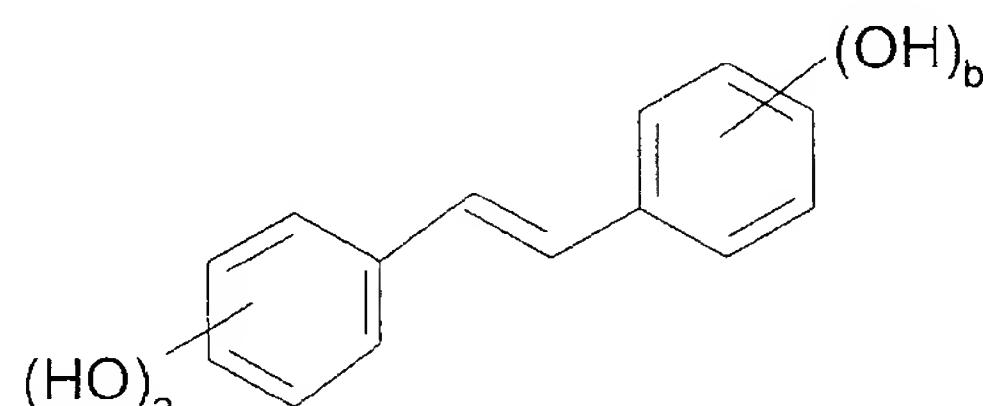


dans laquelle :

15  $\Delta a$  est 1, 2, 3, 4 ou 5  
 $\Delta b$  est 1, 2, 3, 4 ou 5  
 $\Delta X$  est N, S, O, CH, CH<sub>2</sub>, CO, NH,  
 $\Delta$  --- représente une double ou une simple liaison  
 $\Delta$  --- représente une chaîne, éventuellement présente, formant un cycle à 5  
20 ou 6 chaînons, incluant X et comportant une ou plusieurs doubles liaisons,  
éventuellement un ou plusieurs substituants OH et/ou un ou plusieurs hétéroatomes  
choisis parmi N, S, O, situés dans le cycle et/ou en substituant.

Le polyphénol peut notamment aussi répondre à la formule suivante :

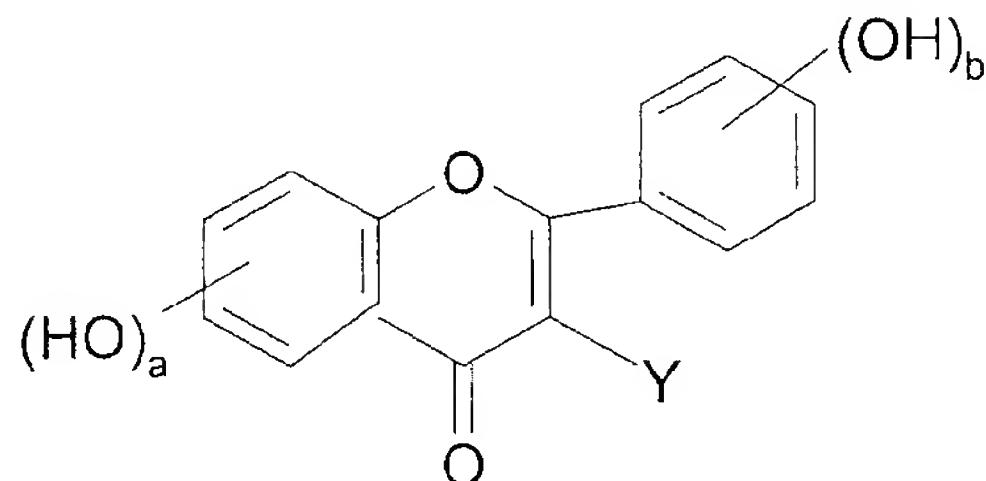
25



dans laquelle a est 1, 2, 3, 4 ou 5 et b est 1, 2, 3, 4 ou 5, et de préférence, a est 2 et b est 1.

Le polyphénol peut aussi répondre à la formule suivante:

5



dans laquelle Y est H ou OH, a est 1, 2, 3, ou 4 et b est 1, 2, 3, 4 ou 5, et de préférence, a est 2 et b est 2.

10

Des exemples préférés sont : resvératrol, lutéoline, quercétine, hydroquinone, pyrocatechol, acide gallique, hydroxytyrosol, tétrahydrocurcumin, silylmarin, acide ellagique.

15

Lorsqu'ils sont présents, les espaces A' et B', peuvent être, indépendamment l'un de l'autre, une chaîne hydrocarbonée de préférence aliphatique comprenant au moins deux fonctions acides (notamment type diacide) ou au moins une fonction acide et au moins une fonction hydroxyle (notamment type hydroxy-acide) comprenant de 2 à 13 atomes de carbone, de préférence de 2 à 5. Ces espaces peuvent également porter d'autres fonctions hydroxyles, acides ou amines. On entend notamment par espaceur, une molécule permettant de lier, par des fonctions esters, deux molécules ayant des fonctions hydroxyles. L'espaceur peut également présenter un effet biologique additionnel, tel que par exemple un effet hydratant pour un hydroxy-acide.

20

De préférence, A' et B' sont indépendamment l'un de l'autre un reste d'acide succinique, d'acide adipique, d'acide brassylque, d'acide lactique, d'acide salicylique, d'acide 4-hydroxybenzoïque, d'acide férulique, d'acide tartrique, d'acide 2-hydroxybutanoïque, d'acide 3-hydroxybutanoïque ou d'acide 4-hydroxybutanoïque.

25

La présente invention a en particulier pour objet l'un des bioprécurseurs suivants :

- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate (ou 3,5-diacétate-4'-lipoate de resvératrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoate)
- 5 - (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate (ou 3,5-diacétate-4'-succinyltocopheryl de resvératrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinate-Vit E)
- 4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl (2Z,4E,6Z,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tetraényl succinate (ou 3,5-diacétate-4'-succinylrétilnyl de resvératrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinate-Vit A)
- 10 - (2E,4E,6E,8E,10E,12E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl docosa-2,4,6,8,10,12-hexaénoate (ou 3,5-diacétate-4'-docosahexanoate de resvératrol, dérivé de monooméga-3)
- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 4-hydroxy-3-méthoxybenzoate (ou 3,5-diacétate-4'-vanillate de resvératrol)
- 15 - (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 3,4-diacétoxybenzoate (ou 3,5-diacétate-4'-(3,4-diacétoxy)benzoate de resvératrol)
- (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)acrylate (ou 3,5-diacétate-4'-férulate de resvératrol)
- 20 - (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)acrylate (ou 3,5-diacétate-4'-acetylférule de resvératrol)
- (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-méthoxyphényl)acrylate (ou 3,5-diacétate-4'-(4-méthoxy)cinnamate de resvératrol)
- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 2-acétoxybenzoate (ou 3,5-diacétate-4'-acétylsalycilate de resvératrol)
- 25 - 7-acétoxy-2-(3,4-diacétoxyphényl)-4-oxo-4H-chromen-5-yl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate (ou triacétate-lipoate de lutéoline)
- 7-acétoxy-2-(3,4-diacétoxyphényl)-4-oxo-4H-chromen-5-yl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate (ou triacétate-monosuccinyltocopheryl de lutéoline)
- 30 - 2-méthoxy-4-(7-(3-méthoxy-4-(prop-1-en-2-yloxy)phényl)-3,5-dioxoheptyl)phényl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate (ou monoacétate-monolipoate de tétrahydrocurcumin)

- 2-méthoxy-4-(7-(3-méthoxy-4-(prop-1-en-2-yloxy)phényl)-3,5-dioxoheptyl)phényl  
2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl  
succinate (ou monoacétate-monosuccinyltocophéryl de tétrahydrocurcumin)

5 D'une manière générale, l'invention concerne l'application des bioprécurseurs décrits précédemment dans le domaine thérapeutique, par exemple dermatologique, ou cosmétique.

La présente invention a notamment pour objet les compositions contenant au moins 10 un bioprécurseur selon l'invention, dans une formulation topique acceptable pour l'application envisagée, thérapeutique, dermatologique ou cosmétique. L'invention concerne aussi l'utilisation d'un bioprécurseur tel que défini précédemment pour la préparation d'une composition thérapeutique, dermatologique ou cosmétique.

15 Le milieu acceptable comprend généralement de l'eau, et/ou un mélange d'eau et de corps gras, et/ou un mélange de corps gras, et/ou un mélange d'eau et de silicone. Le domaine technique offre un large choix de types de formulations topiques, et l'on peut citer, sans vouloir être exhaustif : émulsions (e.g. H/E, E/H, E/H/E, H/E/H, E/Si ; E=eau, H=huile, Si=silicone), suspension, solution, pâte, pommade, gel aqueux, gel 20 hydro-alcoolique, crème, lotion, poudre, savon, spray, mousse.

Ces compositions peuvent contenir en plus des additifs cosmétiques ou dermatologiques acceptables. Ces additifs peuvent être, en particulier mais non limitativement, des tensioactifs, des corps gras, tels que des huiles, des molécules 25 actives libres, telles que des hydratants ou des actifs hydrophiles ou lipophiles, des conservateurs, des parfums, des chélateurs, des pigments, des filtres, des séquestrants, des matières colorantes, des charges, des humectants, des épaississants, tels que des gélifiants, des agents de texture, des agents de saveurs, des solvants, etc.

30 Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir ce ou ces éventuels additifs de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition de l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

Les bioprécurseurs et compositions selon l'invention sont avantageusement insensibles ou peu sensibles aux facteurs extérieurs tels que la lumière ou la chaleur, aux variations de pH et aux additifs tels que des tensioactifs, des solvants, 5 des catalyseurs métalliques. Cette stabilité permet de conserver l'efficacité recherchée et l'aspect visuel et l'odeur des compositions.

Les quantités des différents constituants des compositions sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, e.g. cosmétique et dermatologique.

10

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation d'un polyphénol tel que décrit ici, notamment comprenant tout ou partie de ses fonctions hydroxyle protégées par des groupements A, comme vecteur permettant de faire pénétrer une ou plusieurs molécules biologiquement actives, telles que celles décrites ici, dans la peau, et plus 15 particulièrement dans une ou plusieurs des couches de la peau.

Les bioprécurseurs de l'invention peuvent être fabriqués par différents procédés connus de l'art antérieur, tel que des procédés d'acylation de dérivés de phénols (voir Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, second edition, (1991), 20 page 162), des procédés de déprotection sélective d'esters de phénols en utilisant des systèmes enzymatiques.

La présente invention concerne notamment un procédé de fabrication de bioprécurseurs de l'invention comprenant au moins les étapes suivantes :

- 25 a) protection du polyphénol par per-estérification, tel que peracétylation, par un composé A-Z, Z étant une fonction susceptible de réagir avec une fonction OH du polyphénol pour générer la liaison ester entre le polyphénol et A,
- b) déprotection sélective de manière à obtenir une ou plusieurs fonctions OH libres du polyphénol, et
- 30 c) couplage de l'intermédiaire obtenu après l'étape b) avec la molécule biologiquement active B préalablement activée.

Pour ce qui concerne l'étape a), les peracétates peuvent être préparés par peracétylation du résvératrol dans des conditions standards en présence de pyridine

et d'un excès d'anhydride acétique comme décrit par H. Aft dans *Journal of Organic Chemistry* 26, (1961), p.1958-1963. La réaction s'effectue en chauffant à 80 °C pendant quelque heures. La synthèse est classique et conduit au produit désiré avec de très bons rendements.

5

Pour ce qui concerne la déprotection sélective de l'étape b), la déestérification, e.g. déacétylation, sélective d'un composé perestérifié, e.g. peracétylé, peut être réalisée à l'aide d'une enzyme, comme par exemple une lipase microbienne, comme décrit par Nicolosi et coll. dans *Journal of Molecular Catalysis B : enzymatic* 16, (2002), p223-229. L'enzyme utilisée est par exemple la lipase de *Candida antarctica* immobilisée sur une résine de polypropylène. La lipase est commercialisée par Novo Nordisk sous le nom Novozym SP435®.

La déestérification ou la déacétylation catalysée par la lipase peut être réalisée soit par la réaction d'hydrolyse dans le milieu aqueux, ou bien par une alcoolysé dans un solvant organique. Le plus souvent on utilise un milieu « alcool » et on parle d'une alcoolysé. La réaction s'effectue dans des conditions « douces » de température (15 à 75 °C) et de pH (5-8, si milieu aqueux).

20 Le produit est généralement obtenu par simple filtration de l'enzyme et par concentration sous pression réduite du milieu réactionnel.

A l'étape c), le couplage de l'intermédiaire obtenu après l'étape b) avec la molécule biologiquement active B préalablement activée peut être effectué par une méthode 25 de couplage connue de l'homme du métier (DCC = dicyclocarbodiimide, chloruration d'une fonction acide en chlorure d'acide, etc).

La chloruration avec le chlorure de thionyle est la méthode la plus utilisée car les produits formés sont facilement obtenus et utilisés sans isolement (voir J.S. Pizey, 30 *Synthetic Reagents* 1974, vol.1, page 321). La réaction est réalisée à température ambiante dans un des solvants anhydres tel que dichlorométhane.

Le couplage entre un alcool et un acide peut être catalysé par un agent de déshydratation comme par exemple dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Les conditions

réactionnelles sont décrites par M. Smith et collaborateurs dans J. Am. Chem. Soc. 1958, vol. 80, page 6204.

La présente invention concerne aussi un procédé de traitement cosmétique de la 5 peau consistant à appliquer sur ladite peau une composition telle que décrit précédemment, dont le bioprécurseur contient un précurseur B de composé cosmétiquement actif. L'invention concerne notamment un procédé cosmétique de libération de polyphénol et de molécules actives B au niveau du Stratum corneum ou des tissus vivants de la peau par application topique sur la peau d'une composition 10 telle que définie précédemment.

L'invention concerne aussi un procédé de traitement dermatologique consistant à appliquer sur la peau une composition telle que décrit précédemment, dont le bioprécurseur contient un précurseur B de composé dermatologiquement actif.

15 L'invention concerne aussi un procédé de traitement thérapeutique consistant à appliquer sur la peau une composition telle que décrit précédemment, dont le bioprécurseur contient un précurseur B de composé pharmaceutique à délivrer par voie transcutanée, notamment à action systémique.

20 L'invention va être maintenant décrite à l'aide de modes de réalisation pris à titre d'exemples non limitatifs.

Exemple 1 : Synthèse de (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate (3 ,5-diacétate-4'-lipoate de resvératrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoate)

25 L'ester mixte 3,5-diacétyl-4'-lipoyl-resvératrol (1) est obtenu en quatre étapes par estérification de diacétate de resvératrol avec le chlorure de lipoyle en présence de la triéthylamine et du DMAP (diméthylaminopyridine) dans THF à 0 °C.

30 a) Préparation du 3,5,4'-triacétate de resvératrol (Res(Ac)<sub>3</sub>)

A une solution de resvératrol (156 g d'une pureté de 96%, 0,66 mole) dans l'anhydride acétique (372 ml, 6 eq) la pyridine (10 eq) est ajoutée goutte à goutte sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C

pendant 1 heure. Le produit est obtenu après la précipitation dans 3 L d'eau, filtration et deux lavages successifs à l'eau. Le triacétate de resvératrol est obtenu avec un rendement quantitatif et une pureté HPLC de 99 % (300 nm) et pureté molaire mesurée par RMN du proton de 98 %.

5 Point de fusion = 120-121 °C

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO / HMDS ; 300 MHz): 2.21 (s, 3H) ; 2.23 (s, 6H) ; 6.85 (t, 2.2Hz, 1H) ; 7.10 (d, 8.5Hz, 2H) ; 7.15 (d, 16.5Hz, 1H) ; 7.23 (d, 2.2Hz, 2H) ; 7.28 (d, 16.5Hz, 1H) ; 7.57 (d, 8.5Hz, 2H).

10 b) Synthèse du 3,5 -diacétate de resvératrol (Res(Ac)<sub>2</sub>)

Le diacétate de resvératrol est obtenu par alcoolysé enzymatique du triacétate de resvératrol (1.1) avec la Novozyme® SP435 comme décrit par Nicolosi et coll. (Journal of Molecular Catalysis B : enzymatic 16(2002), p223-229) avec certaines modifications, a savoir : le tert-butylmethyl éther (TBME) a été remplacé par l'acétonitrile et la quantité d'enzyme a été diminuée à 20 % p/p. L'alcoolysé du triacétate de resvératrol est réalisée à l'échelle de 200 g/L du triacétate de resvératrol avec du n-butanol en présence de 20 % p/p de Novozyme SP435 dans l'acétonitrile à 65 °C et en 15 heures. Le produit brut est obtenu par filtration de l'enzyme et par concentration sous pression réduite du milieu réactionnel. Le produit brut est un mélange de 88 % du diacétate (1.2) et de 12 % du monoacétate. Il a été purifié par chromatographie sur une colonne de silice avec cyclohexane / acétate d'éthyle (4/1 v/v) comme éluant. Le produit pur est obtenu avec un rendement de 50 % et une pureté molaire mesurée par RMN du proton de 99 %.

Point de fusion = 134-136 °C

25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO / HMDS ; 300 MHz): 2.22 (s, 6H) ; 6.72 (d, 8.5Hz, 2H) ; 6.78 (t, 2.2Hz, 1H) ; 6.93 (d, 16.2Hz, 1H) ; 7.15 (d, 16.2Hz, 1H) ; 7.16 (d, 2.2Hz, 2H) ; 7.36 (d, 8.5Hz, 2H) ; 9.58 (br s, OH)

30 c) Synthèse du 3,5-diacétate-4'-lipoate de resvératrol (Res(Ac)<sub>2</sub>-Lipoate)

La synthèse du chlorure d'acide lipoïque (acide dl-thioctique) a été réalisée sous argon à température ambiante en suivant un protocole standard : l'acide lipoïque (5 g, 24 mmol) est solubilisé dans du dichlorométhane (40 mL) et du  $\text{SOCl}_2$  (1,3 eq) est ajouté goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le chlorure d'acide lipoïque formé est coulé sur une solution de diacétate de resvératrol (1.2) (6

g, 19 mmol) dans du THF (100 mL), contenant la triéthylamine (3 eq) et le DMAP (0,45 eq). Après 1 heure le mélange réactionnel est dilué avec 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis lavé avec deux fois 90 mL de HCl 5 % v/v. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrée, puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit brut (11,4 g) est purifié par chromatographie sur une colonne de silice avec cyclohexane / acétate d'éthyle (4/1 v/v) comme éluant. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées pour conduire à 5,95 g de 3,5-diacétate-4'-lipoate de resvératrol 1 (49 % de rendement) d'une pureté molaire mesurée par RMN du proton de 96 %.

Point de fusion = 79-81 °C

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO / HMDS ; 300 MHz): 1.42 (m, 2H) ; 1.60 (m, 4H) ; 1.84 (m, 1H) ; 2.23 (s, 6H) ; 2.36 (m, 1H) ; 2.53 (t, 7.4Hz, 2H) ; 3.09 (m, 2H) ; 3.54 (m, 1H) ; 6.85 (t, 2.2Hz, 1H) ; 7.08 (d, 8.5Hz, 2H) ; 7.15 (d, 16.7Hz, 1H) ; 7.23 (d, 2.2Hz, 2H) ; 7.28 (d, 16.7Hz, 1H) ; 7.58 (d, 8.5Hz, 2H)

15 **Exemple 2 : Synthèse de (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)acrylate (3,5-diacétate-4'-acétylférulate de resvératrol)**

L'ester mixte 3,5-diacétate-4'-acétylférulate de resvératrol est obtenu en cinq étapes par estérification de diacétate de resvératrol avec le chlorure d'acide férulique 20 O-acétyle en présence de la triéthylamine et du DMAP dans THF à 0 °C.

a) Synthèse de l'acide (E)-3-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)acrylique (acide férulique O-acétyle)

L'acide férulique (10 g, 51 mmol) est solubilisé dans 100 ml de THF anhydre, sous Ar.

5 On charge rapidement la triéthylamine (8,7 ml, 61 mmol, 1,2 eq), puis la DMAP (3,34 g, 27 mmol, 0,5 eq) à température ambiante et sous Ar. On charge enfin l'anhydride acétique (5,9 ml, 61 mmol, 1,2 eq), en 3 min, à température ambiante. On

maintient sous agitation, à température ambiante, pendant 18 h, puis on transfère le milieu dans une ampoule à décanter. On dilue ce milieu avec 100 ml de THF, on acidifie avec 40 ml HCl 5% v/v et on lave la phase organique avec 5 x 40 ml d'H<sub>2</sub>O.

10 La phase organique finale est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, puis évaporée à sec au rotavapeur (40 °C, 30 mbar). On obtient 9,5 g d'un solide brut jaune avec un rendement brut de 79 % et une pureté molaire dosée par RMN de 86 %. Le produit est engagé dans l'étape suivante sans purification.

15 b) (E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-enyl)-2-methoxyphényl acétate (chlorure de l'acide férulique O-acétyle)

A une suspension de l'acide férulique O-acétyle (6,24 g, 26 mmol) dans 30 ml de chloroforme, on charge le DMF (200 µl, 26 mmol), puis le chlorure de thionyle (2,35

20 ml, 32 mmol, 1,2 eq), à température ambiante. On chauffe à reflux pendant 4 h, puis on laisse le milieu revenir à température ambiante et on évapore à sec le milieu au rotavapeur. On obtient un solide jaune avec un rendement de brut quantitatif. Le produit est engagé dans l'étape suivante sans purification.

c) (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)acrylate (3,5-

25 diacétate-4'-acetylférule de resvératrol)

On charge le diacétate de resvératrol (1,92 g, 5 mmol) qu'on solubilise dans 10 ml de THF anhydre. On charge rapidement la triéthylamine (2,15 ml, 15 mmol, 3 eq), puis la DMAP (121 mg, 1 mmol, 0,2 eq). On charge à température ambiante une solution de chlorure de l'acide férulique O-acétyle (1,27 g, 5 mmol, 1 eq) solubilisé dans 10 ml de THF anhydre + 3 ml de dichlorométhane. Après 4 h d'agitation à température ambiante, le milieu est transféré dans une ampoule à décanter, dilué avec 50 ml de dichlorométhane et acidifié avec HCl 5% v/v. La phase organique est lavée avec 20 ml de NaHCO<sub>3</sub> aqueux saturé, puis avec 4 x 30 ml d'H<sub>2</sub>O. La phase organique finale est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec à l'évaporateur rotatif.

On obtient 2,84 g de solide brut avec un rendement quantitatif. Le produit brut est solubilisé dans du dichlorométhane, puis précipité avec du pentane. Le produit final est isolé avec un rendement de 50 % et une pureté molaire de 76 % et 24 % de diacétate de resvératrol de départ.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 2.22 (s, 9H) ; 3.79 (s, 3H) ; 6.50 (d, 15.9Hz, 1H) ; 7.09 (d, 8.5Hz, 2H) ; 7.43 (d, 8.5Hz, 2H) ; 7.75 (d, 15.9Hz, 2H)

**Exemple 3 : Synthèse de (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate (3,5-diacétate-4'-monosuccinyltocopheryl de resvératrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinyl-Vit E)**

L'ester mixte 3,5-diacétate-4'-succinyltocophérol est obtenu en cinq étapes par estérification de diacétate de resvératrol avec le chlorure de tocophéryl-succinate en présence de triéthylamine et du DMAP dans THF à 0 °C.

a) Synthèse de l'acide 4-oxo-4-(2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yloxy)butanoïque (vitamine E succinate)

L'α-tocophérol racémique (10,2 g, 23 mmol) et l'anhydride succinique (1,5 eq) sont dissous dans 50 ml de dichlorométhane. La DMAP (0,5 eq) et la triéthylamine (1,05 eq) y sont rajoutés et la réaction est suivie par chromatographie en couche mince (CCM) (acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50 v/v). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 nuit à température ambiante et à l'abri de la lumière. Le mélange est dilué avec 40 ml de dichlorométhane, lavé avec HCl 5 % v/v, puis avec H<sub>2</sub>O et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée à sec au rotavapeur. Le produit brut est obtenu avec un rendement quantitatif. Ce produit brut est solubilisé dans de

l'éther diéthylique et cette solution est filtrée à travers un cake de silice. Le filtrat obtenu est évaporé à sec au rotavapeur. On obtient une huile qui se solidifie à 4 °C. Le produit est isolé avec un rendement de 70 % et une pureté molaire de 94 % (mesuré par RMN de C13).

5  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 75 MHz): 11.7 (CH<sub>3</sub>Ph) ; 11.9 (CH<sub>3</sub>Ph) ; 12.8 (CH<sub>3</sub>Ph) ; 19.6 (2CH<sub>3</sub> chaîne) ; 20.5 (CH<sub>2</sub> cycle) ; 21.0 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 22.5 (CH<sub>3</sub> chaîne) ; 22.6 (CH<sub>3</sub> chaîne) ; 23.8 (CH<sub>3</sub> cycle) ; 24.4 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 24.7 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 27.9 (CH chaîne) ; 28.5 (CH<sub>2</sub>C=O) ; 28.9 (CH<sub>2</sub>C=O) ; 31.0 (CH<sub>2</sub> cycle) ; 32.7 (CH chaîne) ; 32.7 (CH chaîne) ; 37.5 (4CH<sub>2</sub> chaîne) ; 39.3 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 39.9 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 75.0 (Q cycle) ; 117.3 (Q arom) ; 123.0 (Q arom) ; 124.8 (Q arom) ; 126.7 (Q arom) ; 140.4 (Q arom) ; 149.4 (Q arom) ; 170.7 (COOPh) ; 177.8 (COOH)

10

b) Synthèse du 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécy)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl 4-chloro-4-oxobutanoate (chlorure de vitamine E succinate)

15 La synthèse du chlorure de tocophéryl-succinate a été réalisée sous argon à température ambiante en suivant un protocole standard (un léger excès de SOCl<sub>2</sub>, triéthylamine, dichlorométhane) à température ambiante et sous argon. Le chlorure d'acide n'est pas isolé et est engagé tel quel dans l'étape suivante d'estérification.

20 c) Synthèse de (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phénol 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécy)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate (3,5-diacétate-4'-succinyltocophéryl de resvératrol = Res(Ac)<sub>2</sub>-succinate-Vit E)

25 La solution de 3,5-diacétate de resvératrol (1.2) (2,21 g), triéthylamine (1,1 eq) et DMAP (0,2 eq) dans le THF (10 ml) est coulée directement dans la solution de chlorure de tocophéryl-succinate (3.2) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obtenue précédemment à l'exemple 3.2.

30 On obtient un rendement quantitatif du produit brut. Après la purification sur une colonne de silice avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 30/70 v/v comme éluant, on obtient un rendement de 55 % de diacétate de resvératrol-succinate-Vit E d'une pureté molaire de 98 % analysée par RMN.

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub> / HMDS ; 300 MHz): 0.80 (m, 12H) ; 1.04 – 1.49 (m, 24H) ; 1.72 (m, 2H) ; 1.92 (s, 3H) ; 1.96 (s, 3H) ; 2.03 (s, 3H) ; 2.24 (s, 6H) ; 2.53 (t, 6.6Hz, 2H) ; 2.97

(m, 4H) ; 6.77 (t, 2.2Hz, 1H) ; 6.89 (d, 16.2Hz, 1H) ; 6.99 (d, 16.2Hz, 1H) ; 7.03 (d, 8.5Hz, 2H) ; 7.05 (d, 2.2Hz, 2H) ; 7.41 (d, 8.5Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub> / TMS ; 75 MHz): 11.7 ( $\text{CH}_3\text{Ph}$ ) ; 12.0 ( $\text{CH}_3\text{Ph}$ ) ; 12.9 ( $\text{CH}_3\text{Ph}$ ) ; 19.6 (2CH<sub>3</sub> chaîne) ; 20.5 (CH<sub>2</sub> cycle) ; 21.0 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 21.0 (2CH<sub>3</sub>C=O) ; 22.6 (CH<sub>3</sub> chaîne) ; 22.6 (CH<sub>3</sub> chaîne) ; 23.9 (CH<sub>3</sub> cycle) ; 24.4 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 24.7 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; ((26.8 CH<sub>2</sub> cyclohexane)) ; 27.9 (CH chaîne) ; 28.7 (CH<sub>2</sub>C=O) ; 29.2 (CH<sub>2</sub>C=O) ; 31.0 (CH<sub>2</sub> cycle) ; 32.6 (CH chaîne) ; 32.7 (CH chaîne) ; 37.5 (4CH<sub>2</sub> chaîne) ; 39.3 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 39.9 (CH<sub>2</sub> chaîne) ; 75.0 (Q cycle) ; 114.3 (CH arom) ; 116.8 (2CH arom) ; 117.3 (Q arom) ; 121.8 (2CH arom) ; 123.0 (Q arom) ; 124.9 (Q arom) ; 126.6 (Q arom) ; 127.1 (CH éthylénique) ; 127.6 (CH arom) ; 129.6 (CH éthylénique) ; 134.5 (Q arom) ; 139.5 (Q arom) ; 140.4 (Q arom) ; 149.4 (Q arom) ; 150.3 (Q arom) ; 151.2 (Q arom) ; 168.9 (2COCH<sub>3</sub>) ; 170.7 (COOPh) ; 170.7 (COOPh).

**Exemple 4 : Synthèse de 7-acétoxy-2-(3,4-diacétoxyphényl)-4-oxo-4H-chromen-5-yl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate (triacétate-succinyltocopheryl de lutéoline = Lut(Ac)<sub>3</sub>-succinate-Vit E)**

L'ester mixte de lutéoline et de vitamine E (triacétate-monosuccinyltocopheryl de lutéoline) est obtenu en quatre étapes par estéification de triacétate de lutéoline avec le chlorure de vitamine E succinate en présence de triéthylamine et du DMAP dans THF à 0 °C.

a) Synthèse du 3',4',7-triacétate de lutéoline (Lut(Ac)<sub>3</sub>)

Sur une suspension de lutéoline (40,8 g, 0,14 mole) dans le *tert*-butylméthyl éther (1L, 60 eq), on coule rapidement de la triéthylamine (3,5 eq, 68 mL), puis lentement sous argon et à température ambiante de l'anhydride acétique (3,1 eq, 41 mL). Le milieu est ensuite chauffé à 50 °C pendant 2 heures. Après la filtration du milieu réactionnel, le produit obtenu est repris dans le dichlorométhane, puis lavé deux fois par une solution HCl à 5 % v/v. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le triacétate de lutéoline est obtenu avec

un rendement de 80 % et une pureté molaire mesurée par RMN du proton de 85,5 %.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 2.25 (s, 6H) ; 2.27 (s, 3H) ; 6.51 (d, 2.2Hz, 1H) ; 6.60 (s, 1H) ; 6.78 (d, 2.2Hz, 1H) ; 7.30 (d, 8.2Hz, 1H) ; 7.66 (m, 1H) ; 7.68 (dd, 8.2 et 5 2.2Hz, 1H) ; 12.53 (s)

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, TMS, 75 MHz): 20.5 (CH<sub>3</sub>CO) ; 20.6 (CH<sub>3</sub>CO) ; 21.1 (CH<sub>3</sub>CO) ; 100.9 (CH arom) ; 105.5 (CH arom), 106.4 (CHCO) ; 108.7 (Q arom) ; 121.8 (CH arom) ; 124.3 (CH arom) ; 124.6 (CH arom) ; 129.4 (Q arom) ; 142.6 (Q arom) ; 145.1 (Q arom) ; 156.0 (Q arom) ; 156.5 (Q arom) ; 161.8 (Q arom) ; 162.7 (Q arom) ; 167.6 (COAc) ; 167.8 (COAc) ; 168.2 (COAc)

**b) Synthèse de triacétate-succinyltocophéryl de lutéoline (Lut(Ac)<sub>3</sub>-succinate-Vit E)**

Dans une suspension de triacétate de lutéoline (2,28 g, 5,5 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane, la triéthylamine (0,75 mL, 1,1 eq) et la 4-DMAP (120 mg, 0,2 eq) sont additionnées. On coule ensuite lentement sous argon et à température ambiante 1 équivalent de la solution du chlorure d'*a*-tocophéryl succinate obtenue comme décrit précédemment. Après 17 heures de réaction, la suspension obtenue est reprise dans le dichlorométhane, puis lavée deux fois par une solution HCl à 5 % v/v. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, on obtient 3,4 g, soit un rendement de 52 %.

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, HMDS, 300 MHz): 0.80 (m, 12H) ; 1.04 – 1.5 (m, 24H) ; 1.72 (m, 2H) ; 1.90 (s, 3H) ; 1.95 (s, 3H) ; 2.01 (s, 3H) ; 2.28 (s, 9H) ; 2.52 (t, 6.8Hz, 2H) ; 2.96 (m, 4H) ; 6.54 (s, 1H) ; 6.78 (m-car mélange, 1H) ; 7.28 (m-car mélange, 2H) ; 7.66 (m, 2H)

**Exemple comparatif 5 : Synthèse de 3,5,4'-tricaproate de resvératrol**

**(Res(caproate)<sub>3</sub>)**

Le tricaproate (trihexanoate) de resvératrol est obtenu par estérification de resvératrol avec le chlorure de hexanoyle en présence de triéthylamine dans THF à température ambiante.

A une solution de resvératrol (4 g ; 17,5 mmol) dans du THF (100 ml) la triéthylamine (8 mL ; 3,3 eq) est ajoutée goutte à goutte sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et de chlorure de hexanoyle (8,2 mL ; 3 eq) est

ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température pendant 72 h. Le milieu est ensuite lavé par trois fois 30 mL de solution saturée de bicarbonate (pH 11). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane et cette phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  anhydre. Après concentration sous pression réduite, on récupère 5,2 g d'une huile jaune d'une pureté massique dosée par RMN de 82 %. Le produit pur est obtenu avec un rendement de 80 % après une purification sur la colonne de silice avec acétate d'éthyle / cyclohexane (20/80 v/v) comme éluant.

10  $^1H$  (DMSO, HMDS, 300 MHz): 0.85 (m, 9H) ; 1.28 (m, 12H) ; 1.59 (m, 6H) ; 2.52 (m, 6H) ; 6.82 (t, 2.2Hz, 1H) ; 7.07 (d, 8.8Hz, 2H) ; 7.16 (d, 16.7Hz, 1H) ; 7.21 (d, 2.2Hz, 2H) ; 7.28 (d, 16.7Hz, 1H) ; 7.57 (d, 8.8Hz, 2H)

#### Exemple 6 : Synthèse de 3,5-diacétate-4'-caproate de resvératrol (6)

15 Le composé 6 est synthétisé comme décrit à l'exemple 1, en remplaçant le chlorure d'acide lipoïque par le chlorure d'hexanoyle (caproyle). On charge le diacétate de resvératrol (4 g, 12,8 mmol) qu'on solubilise dans 60 ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte la triéthylamine (1,5 eq), puis le chlorure d'hexanoyle (2,72 mL, 1,5 eq) dans un bain de glace (0 °C). Après 17 h d'agitation à température ambiante, le milieu est transféré dans une ampoule à décanter, lavé avec 10 mL d'une solution 20 saturée de bicarbonate, puis extrait avec trois fois 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec trois fois 20 mL de l'eau, puis séchée sur  $MgSO_4$  anhydre. Le produit brut est obtenu après concentration sous pression réduite avec un rendement de 90 % et une pureté massique de 80 %.

25  $^1H$  ( $CDCl_3$ , HMDS, 300 MHz): 0.87 (m, 3H) , 1.2-1.3 (m, 4H) ; 1.69 (m, 2H) ; 2.23 (s, 6H) ; 2.48 (t, 7.7Hz, 2H) ; 6.75 (t, 1.9Hz, 1H) ; 6.89 (d, 15.9Hz, 1H) ; 6.99 (d, 15.9Hz, 1H) ; 7.01 (d, 8.5Hz, 2H) ; 7.04 (d, 1.9Hz, 2H) ; 7.41 (d, 8.5Hz, 2H).

#### Exemple comparatif 7 : Synthèse de 3,5,4'-trilipoate de resvératrol

##### (Res(Lipoate)<sub>3</sub>)

30 Le trilipoate de resvératrol est obtenu via le chlorure d'acide lipoïque préparé *in situ* sous argon à température ambiante dans le dichlorométhane. La réaction d'acylation conduit à un mélange des produits de couplage (monolipoates phénolique et résorcinique, dilipoate et trilipoate). Les trilipoates ont été obtenus après une chromatographie sur silice. Le produit n'a pas été caractérisé pour des raisons

d'insolubilité. Pour les mêmes raisons il ne peut pas être bio-hydrolysé (voir tableau 1).

#### **Exemple 8 : Préparation d'extrait enzymatique**

5 Les enzymes utilisées dans les essais de bio-hydrolyse *in vitro* ont été obtenues par la méthode de « tape stripping » comme décrit dans la littérature (Anal. Biochem. 2001, 290 : 179-185 ; Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 1999, 12 : 182-192). Les échantillons de *Stratum corneum* sont prélevés avec le sparadrap chirurgical (type Blenderm 3M Health Care, St. Paul, Minnesota, USA). Les tampons utilisés dans les 10 essais de bio-hydrolyse sont: 50 mM Tris (tris[hydroxymethyl]aminométhane) pH 7,3 et pH 8 ; 50 mM Na-acétate pH 5,5 ; 50 mM MES (acide 2-[N-morpholino]-éthanesulfonique) pH 6 et 50 mM phosphate pH 6,5.

#### **Exemple 9 : Bio-hydrolyse**

15 a) Bio-hydrolyse avec les enzymes cutanées obtenues par tape-stripping

Les précurseurs sont solubilisés dans l'acétonitrile à concentration 1 g/L. Pour les 20 essais de bio-hydrolyse on ajoute 50 µL de substrat et 50 µL d'acétonitrile dans 900 µL d'extrait enzymatique dans le tampon à pH choisi. Les mélanges réactionnels sont incubés à 35°C sans agitation et à l'abri de la lumière. L'évolution de la bio-hydrolyse est déterminée par HPLC (chromatographie liquide haute performance) à polarité de phase inversée. Les témoins sont réalisés dans les mêmes solutions sans extraits enzymatiques de la peau, pour déterminer la stabilité chimique des produits.

25 b) Bio-hydrolyse avec la cholestérol estérase animale

L'enzyme utilisée est la cholestérol estérase de pancréas bovin, de la classe E.C. 3.1.1.13 (SIGMA C-3766). Les précurseurs sont préparés comme décrit à l'exemple 9 a.

Tableau 1

Substrat (Précuseur)	Enzyme	Temps de bio- hydrolyse (h)	Taux de bio- hydrolyse (%)	Actif(s) libéré(s) par bio- hydrolyse	
				Polyphénol (PP)	A      B
Res(caproate) <sub>3</sub>	<i>Stratum corneum</i>	168	98	Resvératrol	Caproate
Res(Ac) <sub>2</sub> -caproate	<i>Stratum corneum</i>	72	95	Resvératrol	Acétate + Caproate
Res(lipoate) <sub>3</sub> *	*				
Res(Ac) <sub>2</sub> -lipoate	<i>Stratum corneum</i>	48	87	Resvératrol + acide lipoique	Acétate Lipoate
Res(Ac) <sub>2</sub> -succinate- Vit E **	<i>Stratum corneum</i>	96	26	Res-succinate-Vit E **	Acétate
Res(Ac) <sub>2</sub> -succinate- Vit E	Cholestérol estérase animale	2 24	80 99	Resvératrol	Acétate + Succinate
Res(Ac) <sub>2</sub> - férulate(AC)	<i>Stratum corneum</i>	6,5	71	Resvératrol	Acétate Acide férulique
Lut(Ac) <sub>3</sub> -succinate- Vit E	<i>Stratum corneum</i>	5	70	Lutéoline	Acétate + Succinate
					Vitamine E

\* Réaction non conduite car précurseur insoluble dans le milieu

\*\* Les lipases du *Stratum corneum* hydrolysent les groupements acétylés du précurseur et conduisent à un intermédiaire (Res-succinate-Vit E) qui lui-même possède une activité anti-oxydante grâce aux groupements OH de la partie réservéatrol di-acétylés

Des estérases sont présentes naturellement dans le *Stratum granulosum*. Les exemples avec le Res(Ac)<sub>2</sub>-succinate-Vit E montrent le potentiel de libération des actifs au niveau de la peau, avec l'action des enzymes du *Stratum corneum* sur les groupements acétates, permettant de libérer rapidement le pouvoir antioxydant des 5 groupements alcools, puis l'action des enzymes du *Stratum granulosum* sur la séparation des actifs.

Il doit être bien compris que l'invention définie par les revendications annexées n'est pas limitée aux modes de réalisation particuliers indiqués dans la description ci-dessus, mais en englobe les variantes qui ne sortent ni du cadre ni de l'esprit de la 10 présente invention.

## REVENDICATIONS

1. Bioprécuseur répondant à la structure :

5



dans laquelle :

- PP représente un reste d'un polyphénol où chaque fonction hydroxyle est protégée par un groupement A ou un groupement B ;

10 - A est une chaîne alkyle substituée ou non, saturée ou insaturée, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 4, qui est liée au polyphénol par :

- une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ; ou

- l'intermédiaire d'un espaceur A', dans lequel A est lié à A' par une fonction ester carboxylique, et A' est lié au polyphénol par une fonction ester carboxylique sur une 15 fonction hydroxyle dudit polyphénol ;

- n représente un entier supérieur ou égal à 1, notamment 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

- B est un précurseur d'une molécule biologiquement active, qui est lié au polyphénol par :

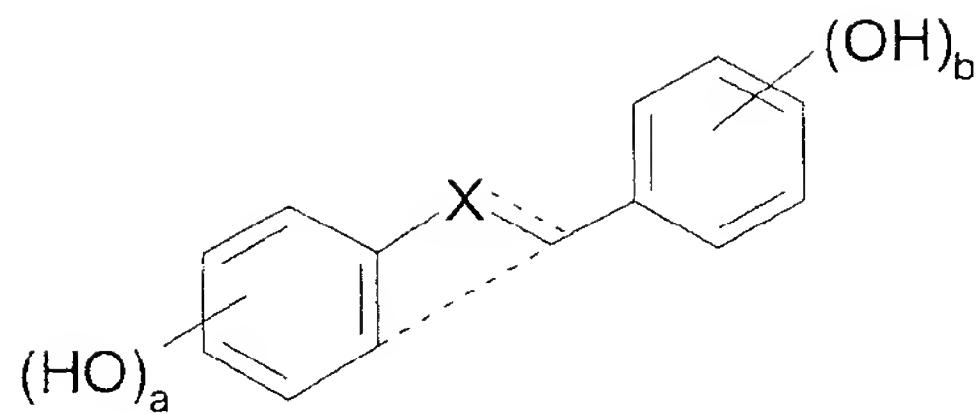
- une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ; ou

20 - l'intermédiaire d'un espaceur B', dans lequel B est lié à B' par une fonction ester carboxylique, et B' est lié au polyphénol par une fonction ester carboxylique sur une fonction hydroxyle dudit polyphénol ;

- m représente un entier supérieur ou égal à 1, notamment 1 ou 2.

25 2. Bioprécuseur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polyphénol est du type comportant au moins 2 noyaux phénols.

30 3. Bioprécuseur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polyphénol répond à la formule suivante :



dans laquelle :

Δ a est 1, 2, 3, 4 ou 5

Δ b est 1, 2, 3, 4 ou 5

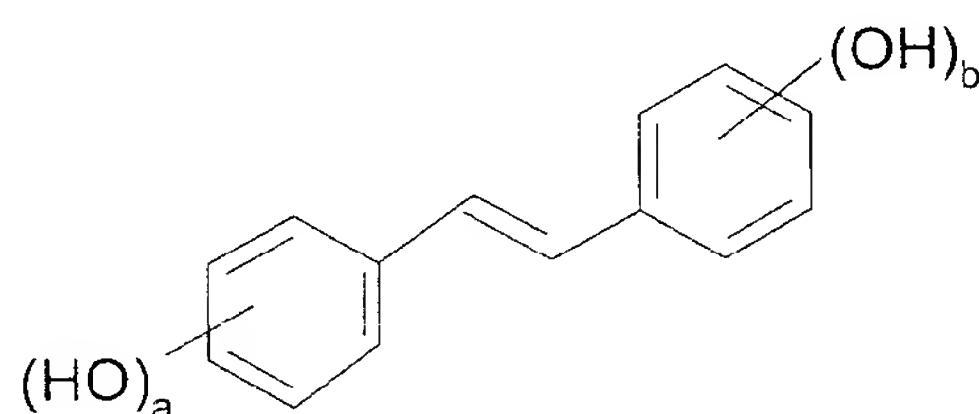
5 Δ X est N, S, O, CH, CH<sub>2</sub>, CO, NH,

Δ        représente une double ou une simple liaison

Δ        représente une chaîne, éventuellement présente, formant un cycle à 5 ou 6 chaînons, incluant X et comportant 1 ou plusieurs doubles liaisons, éventuellement un ou plusieurs substituants OH et/ou un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, S, O, situés dans le cycle et/ou en substituant.

10

4. Bioprécurseur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polyphénol répond à la formule suivante :



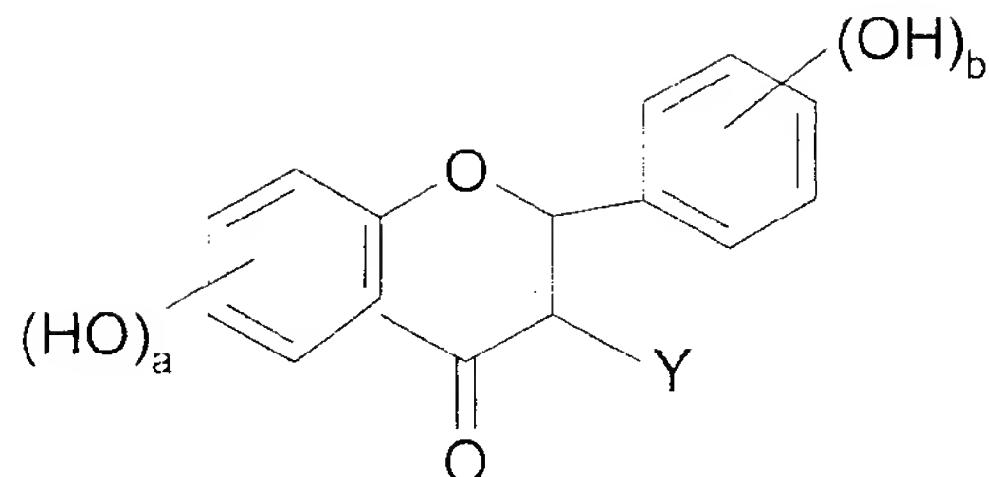
15

dans laquelle a est 1, 2, 3, 4 ou 5 et b est 1, 2, 3, 4 ou 5.,

5. Bioprécurseur selon la revendication 4, caractérisé en ce que a est 2 et b est

20 1.

6. Bioprécurseur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polyphénol répond à la formule suivante :



dans laquelle Y est H ou OH, a est 1, 2, 3 ou 4 et b est 1, 2, 3, 4 ou 5.

7. Bioprécurseur selon la revendication 4, caractérisé en ce que a est 2 et b est

5 2.

8. Bioprécurseur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polyphénol est choisi parmi : resvératrol, lutéoline, quercétine, hydroquinone, pyrocatéchol, acide gallique, hydroxytyrosol, tétrahydrocurcumin, silylmarin, acide ellagique.

10

9. Bioprécurseur selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la molécule biologiquement active est choisie parmi : une molécule cosmétiquement active, une molécule pharmaceutiquement active, une molécule dermatologiquement active.

15

10. Bioprécurseur selon la revendication 9, caractérisé en ce que la molécule biologiquement active est choisie parmi : une molécule astringente, une molécule hydratante, une molécule antioxydante, anti-radicaux libres, anti-lipoperoxydant et/ou anti-rides, une molécule restructurante ou biostimulante, une molécule amincissante, une molécule stimulant la microcirculation et/ou vasculoprotectrice, un activateur de bronzage, une molécule de blanchiment et/ou anti-tâches, un agent auto-bronzant, un inhibiteur de la glycation, une molécule immunostimulante, un agent photoprotecteur, une molécule anti-UV, un agent anti-inflammatoire et/ou anti-irritant, une molécule parfumante, une molécule rafraîchissante, une molécule chauffante.

20

11. Bioprécurseur selon la revendication 9, caractérisé en ce que la molécule biologique est choisie parmi : polyphénol, acide lipoïque, vitamines A, B, D, E, F, acides organiques insaturés ou polyinsaturés, acides rétinoïques, hydroxyacides, polyols.

12. Bioprécurseur l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que A est issu d'un acide carboxylique linéaire, ramifié ou cyclique, choisi parmi l'acide éthanoïque, l'acide propanoïque, l'acide butanoïque linéaire ou ramifié, 5 l'acide caproïque et l'acide laurique..

13. Bioprécurseur selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que A' et B' sont indépendamment l'un de l'autre une chaîne hydrocarbonée de préférence aliphatique comprenant deux fonctions acides ou une 10 fonction acide et une fonction hydroxyle comprenant de 2 à 13 atomes de carbone, de préférence de 2 à 5.

14. Bioprécurseur selon la revendication 13, caractérisé en ce que A' et B' sont indépendamment l'un de l'autre un reste d'acide succinique, d'acide adipique, 15 d'acide brassylique, d'acide lactique, d'acide salicylique, d'acide 4-hydroxybenzoïque, d'acide férulique, d'acide tartrique, d'acide 2-hydroxybutanoïque, d'acide 3-hydroxybutanoïque, d'acide 4-hydroxybutanoïque.

15. Bioprécurseur selon la revendication 1, choisi parmi :

20 - (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate  
- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate  
- 4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl (2Z,4E,6Z,8E)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-enyl)nona-2,4,6,8-tétraényl succinate  
25 - (2E,4E,6E,8E,10E,12E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl docosa-2,4,6,8,10,12-hexaénoate  
- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 4-hydroxy-3-méthoxybenzoate  
- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 3,4-diacétoxybenzoate  
- (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)acrylate  
30 - (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-acétoxy-3-méthoxyphényl)acrylate  
- (E)-4-((E)-3,5-diacétoxystyryl)phényl 3-(4-méthoxyphényl)acrylate  
- (E)-4-(3,5-diacétoxystyryl)phényl 2-acétoxybenzoate  
- 7-acétoxy-2-(3,4-diacétoxyphényl)-4-oxo-4H-chromen-5-yl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate

- 7-acétoxy-2-(3,4-diacétoxyphényl)-4-oxo-4H-chromen-5-yl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate

- 2-méthoxy-4-(7-(3-méthoxy-4-(prop-1-en-2-yloxy)phényl)-3,5-dioxoheptyl)phényl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate

5 - 2-méthoxy-4-(7-(3-méthoxy-4-(prop-1-en-2-yloxy)phényl)-3,5-dioxoheptyl)phényl 2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl succinate.

16. Composition comprenant au moins un bioprécurseur selon l'une quelconque

10 des revendications précédentes, comportant un précurseur B d'une molécule dermatologiquement ou cosmétiquement active, dans une formulation topique acceptable pour une application dermatologique ou cosmétique.

17. Composition comprenant au moins un bioprécurseur selon l'une quelconque

15 des revendications 1 à 15, comportant un précurseur B d'une molécule thérapeutique, dans une formulation topique acceptable pour une application thérapeutique.

18. Procédé de traitement cosmétique, comprenant l'application sur la peau

20 d'une composition cosmétique selon la revendication 16.

19. Procédé de fabrication d'un bioprécurseur selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, comprenant au moins les étapes suivantes :

a) protection du polyphénol par per-estérification, par un composé A-Z, Z étant une fonction susceptible de réagir avec une fonction OH du polyphénol pour générer la liaison ester entre le polyphénol et A,

b) déprotection sélective de manière à obtenir une ou plusieurs fonctions OH libres du polyphénol, et

c) couplage de l'intermédiaire obtenu après l'étape b) avec la molécule 30 biologiquement active B préalablement activée.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement  
national

FA 668491  
FR 0506169

<b>DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 1 205 475 A (MERCK PATENT GMBH) 15 mai 2002 (2002-05-15) * le document en entier * -----	1,15	C07D311/28 C07C39/205 A61K7/48
A	SAITO A AND AL: "Systematic synthesis of galloyl-substituted procyanidin B1 and B2, and their ability of DPPH radical scavenging activity and inhibitory activity of DNA polymerases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 8, 15 avril 2005 (2005-04-15), pages 2759-2771, XP002368626 * composés 23,29 * -----	1,15	
A	KAMARA B.I. ET AL: "Phenolic metabolites from Honeybush Tea (Cyclopia subternata" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 52, no. 17, 2004, pages 5391-5395, XP002368627 * composé 16 * -----	1,15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
A,D	EP 0 710 478 A (L'OREAL) 8 mai 1996 (1996-05-08) * revendications 1,5,9 *	1,15	C07C C07D A61K
A,D	EP 0 487 404 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KENKYUJO) 27 mai 1992 (1992-05-27) * page 2, ligne 35 - ligne 52 * -----	1,15	
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
EPO FORM 1503 12.99 (P04C35)	20 février 2006	Fanni, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0506169 FA 668491**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **20-02-2006**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 1205475	A	15-05-2002	AT DE ES JP US	280764 T 10056400 A1 2230224 T3 2002193962 A 2002106338 A1		15-11-2004 23-05-2002 01-05-2005 10-07-2002 08-08-2002
<hr/>						
EP 0710478	A	08-05-1996	AT AU AU BR CA DE DE ES FR HU JP JP PL RU US	147971 T 681805 B2 3045695 A 9504811 A 2161191 A1 69500145 D1 69500145 T2 2100100 T3 2725897 A1 73755 A2 2880935 B2 8133925 A 311075 A1 2138244 C1 5788972 A		15-02-1997 04-09-1997 09-05-1996 07-10-1997 25-04-1996 06-03-1997 07-05-1997 01-06-1997 26-04-1996 30-09-1996 12-04-1999 28-05-1996 29-04-1996 27-09-1999 04-08-1998
<hr/>						
EP 0487404	A	27-05-1992	AU AU DE DE HK KR	642784 B2 8797591 A 69113745 D1 69113745 T2 1007953 A1 221112 B1		28-10-1993 21-05-1992 16-11-1995 28-03-1996 30-04-1999 15-09-1999
<hr/>						

**RECHERCHE INCOMPLÈTE  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande  
FA 668491  
FR 0506169

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:  
15

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:  
1

Raison pour la limitation de la recherche:

Les revendications de la présente demande ont trait à un composé défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir la définition, dans les composés de la présente demande, du résidu B étant un précurseur d'une molécule biologiquement active.

Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article L.612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article L.612-5 CPI que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Par exemple, des molécules aussi simple que l'acide acétique sont compris dans la présente définition de B et par conséquence n'importe quel polyphénol dont tous les fonctions hydroxyles sont substituées par un dérivé acétoxy est couvert par la revendication 1 de la présente demande. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés de la revendication 15 et leur analogues pour lesquelles A est tel que définit dans la revendication 1.